



Warszawa, 26 czerwca 2024

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Różańska-Walędziak, prof. uczelni

Wydział Medyczny. Collegium Medicum

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Ul. Wóycickiego 1/3

01-938 Warszawa

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PŁK LEK. AGNIESZKI GRABIŃSKIEJ

Rozprawa doktorska zatytułowana: „Analiza czynników ryzyka i skuteczności leczenia chorych ze zgorzelą Fourniera” to wnikliwa i głęboka analiza problemu zgorzeli Fourniera, agresywnej choroby infekcyjnej o etiologii bakteryjnej.

Wybór takiej tematyki badawczej w kontekście tak istotnego problemu klinicznego, jakim jest wzrastająca częstość występowania zgorzeli Fourniera u pacjentów z obciążeniami internistycznymi, a w szczególności cukrzycą i chorobami sercowo-naczyniowymi, stanowi dużą wartość zarówno naukową, jak i kliniczną pracy.

Promotorem pracy jest płk dr hab. n. med. Tomasz Ząbkowski, profesor instytutu. Praca powstała w Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (uchwała nr 14/24 z dnia 20 marca 2024 r.).

Zgorzel Fourniera jest agresywną chorobą, infekcją o etiologii bakteryjnej, obejmującą tkanki miękkie okolic krocza, odbytu i zewnętrznych narządów płciowych. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do zgorzeli Fourniera są zapalenie najądrza, jądra, ropień okołoodbytniczy, ropień i ropowica moszny, czy zapalenie skóry i tkanki podskórnej prącia. Objawy wstępne obejmują najczęściej bolesny obrzęk moszny z towarzyszącą gorączką, a następnie występują objawy zakażenia ogólnoustrojowego. Najczęściej obserwowaną kliniczną manifestacją choroby są obszary skóry, objęte obrzękiem, zaczerwienieniem i/lub martwicą. W zaawansowanych przypadkach



pojawia się, podczas badania palpacyjnego zmienionej okolicy, objaw „trzeszczenia”, wynikający z obecności gazu w zakażonych tkankach spowodowany rozwojem bakterii beztlenowych oraz pojawienie się cuchnącej wydzieliny z rany. Rozpoznanie choroby jest często opóźnione ze względu na lokalizację zmian.

Do czynników ryzyka występowania zgorzeli Fourniera należą: niedawna operacja urologiczna, starszy wiek, alkoholizm, niewydolność nerek, nadwaga lub otyłość, cukrzyca, niedożywienie i stosowanie określonych grup leków, w tym nowych leków przeciwcukrzycowych z grupy inhibitorów kotransportera sodu i glukozy typu 2 (flozyny). Ze względu na ich zwiększającą się popularność i rosnącą liczbę wskazań do ich włączenia, częstość występowania choroby może zwiększać się i występować u chorych nie tylko z cukrzycą, ale również z zaburzeniami nefrologicznymi i sercowo-naczyniowymi, takimi jak niewydolność serca.

Zgorzel Fourniera jest chorobą o etiologii bakteryjnej, często związaną z równoczesnym zakażeniem wieloma szczepami bakterii, w tym paciorkowcami grupy A, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, a często szczepami lekoopornymi i oportunistycznymi. Nieskuteczność antybiotykoterapii empirycznej, opóźnienie rozpoznania i piorunujący przebieg infekcji mogą prowadzić do wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej, a także zgonu pacjenta. Kluczowe dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego jest odpowiednie pobranie posiewów z rany, szybkie włączenie antybiotykoterapii szerokospektralnej, pilna interwencja chirurgiczna, a przede wszystkim współpraca interdyscyplinarna.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje 26 stron edycji komputerowej z zamieszczonymi w tekście: spisem treści, wykazem skrótów, wstępem, celem pracy, materiałem i metodami, wynikami, komentarzem do cyklu publikacji, wnioskami, ograniczeniami pracy, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwem, a także 3 publikacje naukowe, stanowiące cykl tematyczny będący podstawą osiągnięcia naukowego.

Układ tekstu pracy jest typowy i zgodny dla tego rodzaju opracowań naukowych, ze stosownym podziałem na rozdziały odpowiednio tematycznie związane z treścią. We wstępie doktorantka przedstawiła w interesujący sposób epidemiologię, etiologię, objawy oraz zasady leczenia zgorzeli Fourniera. Ze szczególną starannością opisała procedurę postępowania i zalecenia dotyczące współpracy interdyscyplinarnej w przypadku rozpoznania zgorzeli Fourniera, przydatne w praktyce



klinicznej. Doktorantka wykazała się znajomością piśmiennictwa światowego, co dało niezbędne uzasadnienie teoretycznych i praktycznych podstaw jej opracowania, a także wyboru metod badawczych.

Cele pracy doktorskiej przedstawiono i określono jasno i przejrzysto, a wyniki uzyskano na podstawie badania retrospektywnego chorych hospitalizowanych z powodu zgorzeli Fourniera w latach 2010-2022 w Wojskowym Instytucie Medycznym – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie. Grupę badaną stanowili wyłącznie mężczyźni z rozpoznaniem zgorzeli Fourniera, odpowiednio 53 pacjentów w pierwszej pracy, 30 w drugiej pracy oraz 13 w trzeciej pracy wchodzącej w skład cyklu. Analizę statystyczną przeprowadzono w sposób prawidłowy przy użyciu programu IBM SPSS. Różnice między grupami analizowano za pomocą testów dwustronnych, t-Studenta, chi-kwadrat oraz U Manna-Whitneya. Za istotną statystycznie została uznana wartość $p < 0,05$.

Analiza wyników przeprowadzonych badań została szczegółowo przedstawiona w pracach wchodzących w skład cyklu. Badania mają wysoką wartość naukową i kliniczną, a zostały przeprowadzone na bardzo dobrym poziomie.

W pierwszej publikacji analizie poddano czynniki ryzyka, mogące wpływać na przebieg choroby i rokowanie w grupie 53 chorych ze zgorzelą Fourniera. Wykazano, że rozpoznanie cukrzycy, zakażenie bakteriami opornymi i wywiad wcześniejszych zabiegów urologicznych stanowiły czynniki ryzyka wystąpienia choroby, ale nie wpływały na ciężkość jej przebiegu i żaden z badanych parametrów, natomiast choroby sercowo-naczyniowe, złe warunki socjalne i współistnienie choroby nowotworowej zwiększały istotnie ciężkość przebiegu choroby. Rozpoznane choroby sercowo-naczyniowe istotnie statystycznie pogarszały parametry funkcji nerek, a choroby sercowo-naczyniowe i choroby przewodu pokarmowego istotnie zwiększały śmiertelność w grupie badanej. Nie wykazano korelacji między liczbą czynników ryzyka a długością hospitalizacji.

W drugiej publikacji poddano analizie 30 chorych hospitalizowanych z powodu zgorzeli Fourniera, u których uzyskano wynik posiewu z rany operacyjnej wraz z antybiogramem. U 18 chorych (60%) rozpoznano infekcję jednym szczepem bakterii, a u 12 chorych (40%) – wieloma szczepami. Najczęściej identyfikowaną bakterią była *Escherichia coli*, która obecna była u 50% pacjentów z zakażeniami jednobakteryjnymi i 58,33% z zakażeniami wielobakteryjnymi. Większość bakterii była



wrażliwa na piperacylinę z tazobaktamem – 22 (73,33%), klindamycynę – 20 (66,66%) i metronidazol – 18 (60%). Najwyższy stopień oporności na antybiotyki dotyczył cefuroksymu – 19 (63,33%) przypadków, ciprofloksacyny – 19 (63,33%) i ceftriaksonu – 17 (56,66%). Średni czas hospitalizacji wyniósł $30,03 \pm 23,01$ dni, a śmiertelność 13,33% ($n = 4$). Nie stwierdzono korelacji między rodzajem patogenu a długością hospitalizacji czy śmiertelnością. Między analizowanymi podgrupami nie zaobserwowano różnic w parametrach laboratoryjnych, skali nasilenia ciężkości choroby ani długości hospitalizacji.

W trzeciej pracy celem podjęto próbę określenia wpływu tlenoterapii hiperbarycznej na proces gojenia ran w przebiegu zgorzeli Fourniera. Analizie poddano 13 chorych ze zgorzelą Fourniera, wśród których u 8 pacjentów zastosowano tlenoterapię hiperbaryczną jako leczenie wspomagające gojenie ran. W grupie poddanej tlenoterapii hiperbarycznej stwierdzono zdecydowane przyspieszenie procesu gojenia ran i skrócenie czasu trwania hospitalizacji oraz zmniejszenie liczby wykonywanych procedur chirurgicznych.

W komentarzu do cyklu publikacji autorka zaznacza, że analiza grup pacjentów ze zgorzelą Fourniera, przedstawiona w publikacjach, miała na celu, oprócz oceny przebiegu leczenia, próbę uzupełnienia brakujących rekomendacji dotyczących leczenia zgorzeli Fourniera zarówno na poziomie europejskim, jak i ogólnosiwiatowym. Doktorantka wskazuje, że ustalenie korelacji pomiędzy obecnością czynników ryzyka zgorzeli Fourniera, a czasem hospitalizacji odsetkiem śmiertelności pozwala na wykrycie pacjentów z grup wysokiego ryzyka piorunującego przebiegu choroby. Prezentuje również niski stopień przydatności klinicznej skali nasilenia ciężkości choroby Fourniera i ograniczeń w jej zastosowaniu. Autorka podkreśla znaczenie problemu antybiotykooporności w leczeniu chorób o podłożu zakaźnym, takich jak zgorzel Fourniera, a także przydatność kliniczną tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu wspomagającym proces gojenia ran u pacjentów ze zgorzelą Fourniera.

We wnioskach doktorantka dokonała zwięzłego i spójnego podsumowania wyników przeprowadzonych badań. Stwierdza, że choroby sercowo-naczyniowe i choroby przewodu pokarmowego mogą istotnie zwiększać śmiertelność u chorych ze zgorzelą Fourniera, zakażenia zarówno wielo-, jak i jednobakteryjne u chorych ze zgorzelą Fourniera nie powodują istotnych różnic w wynikach badań laboratoryjnych, ciężkości przebiegu choroby ani długości hospitalizacji, a



tlenoterapia hiperbaryczna wpływa korzystnie na szybkość gojenia ran, skraca czas hospitalizacji, a także zmniejsza liczbę koniecznych procedur chirurgicznych.

Autorka wskazuje na ograniczenia badania, jakie stanowi rzadkość występowania zgorzeli Fourniera i związane z tym trudności diagnostyczne, co podkreśla dojrzałość naukową doktorantki.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam moje uwagi wobec rozprawy doktorskiej:

- Zbyt krótki wstęp i komentarz do cyklu publikacji
- Brak szczegółowych danych o grupie badanej w rozdziale 'Materiał i metody'
- Zbyt mała liczba pozycji piśmiennictwa (23)
- Obecność błędów stylistycznych i edytorskich

Wyżej wymienione błędy nie umniejszają wartości pracy.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona praca doktorska pptk lek. Agnieszki Grabińskiej „Analiza czynników ryzyka i skuteczności leczenia chorych ze zgorzelą Fourniera” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia kryteria rozprawy doktorskiej zgodnie z wymogami art. 190 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Zakres opracowanych zagadnień mieści się w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Wnioskuje zatem o dopuszczenie pptk lek. Agnieszki Grabińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz ze względu na unikatowość naukową, przydatność kliniczną i wybitne opracowanie podjętego problemu badawczego, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

DYREKTOR
INSTYTUT NAUK MEDYCZNYCH
WYDZIAŁ MEDYCZNY. COLLEGIUM MEDICUM UKSW

A. Różańska-Walędziak
dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Różańska-Walędziak, prof. uczelni

dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Różańska-Walędziak,
prof. uczelni

Dyrektor Instytutu Nauk Medycznych
Wydział Medyczny. Collegium Medicum
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie